

<p>98-563048/48 A96 B05 D21 ADSK- 97.03.14 ADVANCED SKIN RES KENKYUSHO KK *JP 10251137-A 97.03.14 97JP-079164 (98.09.22) A61K 7/48, 7/40, 9/06, 31/71, 38/00 // C07H 7/06 New photo-dermatosis inhibitor - containing a macrolide compound, cyclosporin A or their analogues C98-168832</p>	<p>A(12-V1) B(2-C1, 14-N17) D(8-B9A, 9-E) .2</p>
<p>Composition active against photo-dermatosis comprises as active ingredient at least one compound selected from the macrolide group, cyclosporin A and their analogues which have immunosuppressive activity.</p> <p><u>USE</u> The composition is effective for the prevention and treatment of photo-dermatosis without causing side effects. The preparation may be formulated into liquid, milky lotion, cream, ointment or cataplasm. The daily dosage ranges from 0.1 µg-10 mg/cm², preferably 1 µg-1 mg/cm².</p> <p><u>PREFERRED COMPONENT</u> Macrolide compound is preferably ascomycin.</p>	<p><u>EXAMPLE</u> Plastibase 50 W (99.9 %) consisting of liquid paraffin (95 %) and polyethylene (5 %), and ascomycin (0.1 %) were kneaded and de- aired <i>in vacuo</i> to give an ointment. (RH2) (5pp137DwgNo.0/0)</p> <p>JP 10251137-A</p>

No equivalents

72 u-326(8/5 F)

14.3.97

6

L6 ANSWER 10 OF 30 CAPLUS COPYRIGHT 2000 ACS
AN 1998:614213 CAPLUS
DN 129:235669
TI Preparations for prevention of photosensitivity diseases
IN Sato, Yoshihisa; Oosaka, Toshie
PA Advanced Skin Research Kenkyusho K. K., Japan
SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 5 pp.
CODEN: JKXXAF
DT Patent
LA Japanese
FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 10251137	A2	19980922	JP 1997-79164	19970314
AB	The title prepn. contain macrolides, cyclosporin A, or its analogs, which have immunosuppressive activity. Ascomycin (at 1 .mu.g/cm2) showed 90.6% suppression of adjuvant-induced persistent photosensitivity in guinea pigs.				
IT	104987-12-4, Ascomycin RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BUU (Biological use, unclassified); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES (Uses) (macrolides and cyclosporin A (analog) for prevention of photosensitivity diseases)				
RN	104987-12-4 CAPLUS				
CN	15,19-Epoxy-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxaazacyclotricosine-1,7,20,21(4H,23H)-tetrone, 8-ethyl-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-hexadecahydro-5,19-dihydroxy-3-[(1E)-2-[(1R,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethenyl]-14,16-dimethoxy-4,10,12,18-tetramethyl-, (3S,4R,5S,8R,9E,12S,14S,15R,16S,18R,19R,26aS)-(9CI) (CA INDEX NAME)				

Absolute stereochemistry.
Double bond geometry as described by E or Z.

===== WPI =====

TI - New photo-dermatosis inhibitor - containing a macrolide compound, cyclosporin A or their analogues

AB - J10251137 Composition active against photo-dermatosis comprises as active ingredient at least one compound selected from the macrolide group, cyclosporin A and their analogues which have immunosuppressive activity.

- USE - The composition is effective for the prevention and treatment of photo-dermatosis without causing side effects.

- The preparation may be formulated into liquid, milky lotion, cream, ointment or cataplasm. The daily dosage ranges from 0.1 μ g-10 mg/cm², preferably 1 μ g-1 mg/cm².

- (Dwg.0/0)

PN - JP10251137 A 19980922 DW199848 A61K7/48 005pp

PR - JP19970079164 19970314

PA - (ADSK-N) ADVANCED SKIN RES KENKYUSHO KK

MC - A12-V01 B02-C01 B14-N17 D08-B09A D09-E

DC - A96 B05 D21

IC - A61K7/40 ;A61K7/48 ;A61K9/06 ;A61K31/71 ;A61K38/00 ;C07H7/06

AN - 1998-563048 [48]

===== PAJ =====

TI - INHIBITOR AGAINST PHOTOSENSITIVITY

AB - PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a preparation having an excellent inhibitor activity against photosensitivity especially when administered externally (percutaneously), by including a specific compound having an immunosuppressive activity as the active ingredient.

- SOLUTION: This preparation for external (percutaneous) use for skin, preferably, is prepared by formulating (A) macrolide(s) or analogue(s)/derivatives thereof, cyclosporine A or analogue(s)/derivative(s) thereof, having an immunosuppressive activity as the active ingredient, and (B) an oil, surfactant, perfume, anti-oxidant, UV light-absorber, coloring matter, alcohol, water, moisturizing agent, and/or thickening agent, if necessary. In gradient A is preferably ascomycin, FK506, and/or cyclosporine A. Combination of these ingredients affords an additive or synergistic effect on the inhibition agent photosensitivity. The daily dose of the above preparation is preferably 0.1 μ g- to 10mg-active ingredient/cm² -lesion. It is preferable to administer the amount divides in 1-4 portions per day.

PN - JP10251137 A 19980922

PD - 1998-09-22

ABD - 19981231

ABV - 199814

AP - JP19970079164 19970314

PA - ADVANCED SUKIN RES KENKYUSHO:KK

IN - SATO ETSUHISA;OOSAKA TOSHIE

I - A61K7/48 ;A61K7/40 ;A61K9/06 ;A61K31/71 ;A61K38/00

SI - C07H7/06

6

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-251137

(43)Date of publication of application : 22.09.1998

(51)Int.Cl.

A61K 7/48
A61K 7/40
A61K 9/06
A61K 31/71
A61K 38/00
// C07H 7/06

(21)Application number : 09-079164

(71)Applicant : ADVANCED SUKIN RES KENKYUSHO:KK

(22)Date of filing : 14.03.1997

(72)Inventor : SATO ETSUHISA
OOSAKA TOSHIE

(54) INHIBITOR AGAINST PHOTSENSITIVITY

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a preparation having an excellent inhibitor activity against photosensitivity especially when administered externally (percutaneously), by including a specific compound having an immunosuppressive activity as the active ingredient.

SOLUTION: This preparation for external (percutaneous) use for skin, preferably, is prepared by formulating (A) macrolide(s) or analogue(s)/derivatives thereof, cyclosporine A or analogue(s)/derivative(s) thereof, having an immunosuppressive activity as the active ingredient, and (B) an oil, surfactant, perfume, anti-oxidant, UV light-absorber, coloring matter, alcohol, water, moisturizing agent, and/or thickening agent, if necessary. In gradient A is preferably ascomycin, FK506, and/or cycloporine A. Combination of these ingredients affords and additive or synergistic effect on the inhibition agent photosensitivity. The daily dose of the above preparation is preferably 0.1 μ g- to 10mg-active ingredient/cm²-lesion. It is preferable to administrate the amount divides in 1-4 portions per day.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 28.05.2002

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-251137

(43)公開日 平成10年(1998) 9月22日

(51)Int.Cl.⁶

識別記号

F I

A 6 1 K 7/48
7/40
9/06
31/71
38/00

A D A

A 6 1 K 7/48
7/40
9/06
31/71
C 0 7 H 7/06

G

A D A

審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 5 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平9-79164

(22)出願日

平成9年(1997) 3月14日

(71)出願人 591062065

株式会社アドバンストスキンリサーチ研究所

神奈川県横浜市金沢区福浦2丁目12番地1

(72)発明者 佐藤 悦久

神奈川県横浜市金沢区福浦2-12-1 株式会社アドバンストスキンリサーチ研究所内

(72)発明者 大坂 要恵

神奈川県横浜市金沢区福浦2-12-1 株式会社アドバンストスキンリサーチ研究所内

(74)代理人 弁理士 小田島 平吉 (外1名)

(54)【発明の名称】 光線過敏症抑制剤

(57)【要約】

【課題】 光線過敏症の処理に効能を有する製剤の提供。

【解決手段】 免疫抑制作用を有し、かつマクロライド類ならびにサイクロスポリンA等を有効成分として含有する光線過敏症抑制のための製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 免疫抑制作用を有し、かつマクロライド類ならびにサイクロスポリンAおよびその類縁化合物群から選ばれる少なくとも1種の化合物を有効成分として含んでなる光線過敏症抑制のための製剤。

【請求項2】 マクロライド類がアスコマイシンであり、かつ外用のための請求項1記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医療および美容科学的に使用する光線過敏症抑制用製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】光線過敏症には、外因性と内因性の疾患があり、前者は外来の、例えば光増感物質が皮膚に接触し、その部位または他の部位に一定領域の光線が照射されることによって発症する光毒性皮膚炎、接触光アレルギー性皮膚炎がある。これ以外の光線過敏性疾患として、外来物質とはかかわりなく光線の照射のみによって発症する（内因性の）持続型光線過敏反応、光線性類細網症、慢性光線過敏性湿疹、多形日光疹など種々の疾患がある（例えば、"日光過敏性湿疹：診断および処置の原理（Photosensitivity Diseases: Principles of Diagnosis and Treatment）、Leonard C. Harber and David R. Bickers, B. C. Decker Inc., 1989、参照）。これらの疾患は、重症の患者では、極めて微量の光線によっても症状が発現し、日常生活にも支障をきたす慢性の難治性の疾患である。

【0003】従来よりこれらの治療には、ステロイド剤の投与が行われていた。また、予防法としては、光線を遮断するためにサンスクリーン剤の塗布が行われていた。しかしながら、ステロイド剤は、作用が弱いだけでなく、連用することにより副作用が発現し、一方サンスクリーン剤については、日光露光部に限なく塗布し続ける必要があり、完璧に光線を遮断することは物理的に困難であった。このような背景の下、本発明者らはかかる疾患に有効なカルコン配糖体含有医薬および医薬部外品を提案した（特開平8-20542号公報参照）。一方、ある一定の皮膚疾患は免疫系の異常に起因するものがあり、特定の皮膚疾患の治療に免疫抑制剤を使用する試みもある。例えば、免疫抑制作用を有する代表的な薬物であるマスコマイシ（Ascomycin）誘導体を皮膚炎の治療に使用することが提案されている（国際公開第91/13899号パンフレット参照）。このパンフレットによれば、マスコマイシ誘導体が広範な皮膚炎、例えば、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、多形性紅斑、じんま疹等に有効であることが示唆されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】上述したように、本発

明者らにより副作用を示さず、光線過敏症の予防および治療に効能を有するカルコン配糖体含有外用剤が提案されている。しかしながら、光線過敏症の病因の多様性を考慮すれば、該疾患の処置に向けたさらなる効能ある外用剤を入手することの必要性は依然として存在するであろう。

【0005】したがって本発明の目的は、前記カルコン配糖体とは異なる範疇に属する化合物を有効成分とする光線過敏症抑制用の製剤、特に外用のための医薬および医薬部外品の製剤を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前述のカルコン配糖体含有製剤を開発する際に用いた薬効の評価系（殊に、光線過敏症モデルとみなせる）を利用し、該評価系に有効な化合物のスクリーニングを行ってきた。その結果、免疫抑制作用を有する特定の化合物が、殊に外皮（または経皮）投与で光線過敏症に対して著効を有することを見い出した。

【0007】したがって、本発明によれば、上記課題を解決するために、免疫抑制作用を有し、かつマクロライド類ならびにサイクロスポリンAおよびその類縁化合物群から選ばれる少なくとも1種の化合物を有効成分として含んでなる光線過敏症抑制用製剤、が提供される。

【0008】本発明の好ましい態様は、前記製剤が外皮用（または経皮用）製剤として提供される。

【0009】本発明で有効成分として使用できる免疫抑制作用を有し、かつマクロライド類ならびにサイクロスポリンAおよびその類縁化合物は、本発明の目的に沿う化合物であれば、定義した範囲内のいかなる化合物であってもよい。

【0010】より具体的には、前記マクロライド類の代表的なものとしては、放線菌が産生するアスコマイシン（Arai, T. ら, "Ascomycin, an antifungal antibiotic", J. Antibiotics, Ser. A, 15, 231, 1962）：その免疫抑制剤としての使用については、欧州特許出願公開第323865号明細書参照）、およびFK506（Goto, T. ら, "FK506: Historical perspectives", Transplant. Proc., 23:2713, 1991）、ならびにその後発見もしくは開発されたこれらの類縁体および誘導体を挙げることができる。

【0011】また、もう一つのタイプの代表的な化合物であるサイクロスポリンAは、放線菌が産生する免疫抑制剤で、1983年にTヘルパー細胞に特異的に作用する免疫抑制剤として上市されている（Shevach, M. "The effects of Cyclosporin A on the immune system", Ann. Rev. Immunol., 3, 397, 1985）。本発明では、サイクロスポリンAの類

縁体および誘導体も有効成分として使用できる。

【0012】前記の類縁体または誘導体の具体的なものには、限定されるものでないが、特表平6-510304号、国際公開第91/13899号、同第94/21643号、同第96/13249号、同第95/4061号、欧州特許出願公開第626385号、国際公開第94/21642号、同第94/21635号、同第94/21634号、同第93/25533号、同第93/14780号、等に記載される化合物が包含される。

【0013】これらの中でも、微生物の産生物として最初に見い出されたアスコマイシン、FK506、サイクロスポリンAが好ましく、特にアスコマイシンが好ましい。また、本発明によれば、上記化合物を2種以上併用することもできる。例えば、アスコマイシンとサイクロスポリンA、FK506とサイクロスポリンAなどによれば、光線過敏症に対する抑制作用に相加または相乗効果を得ることができる。

【0014】上記化合物を有効成分として含有する本発明の製剤は、主たる剤形としては、外皮用（経皮用）のための製剤の提供を意図している。これらの具体的な剤形は、医療上または美容科学上（化粧品として）常用されているいずれの剤形であってもよく、例えば、液状、乳液、クリーム、軟骨、パップ剤であることができる。

【0015】本発明の製剤には、前記有効成分の外に、製薬学的に許容される、油分、界面活性剤、香料、酸化防止剤、紫外線吸収剤、色素、アルコール、水、保湿剤、増粘剤などを1種または2種以上加えることができる。これらの製剤は、当業技術分野で周知の調製方法により提供できる。こうして提供される製剤に含められる有効成分は剤形によって、最適量が変動するので特定できないが、具体的には後述する製剤例を参考に最適量を決定することができるであろう。

【0016】本発明の製剤の投与量は、年齢、個人差、病状等により変化するので明確には限定できないが、一般に人に投与する場合の有効成分の投与量は、患部1cm²および1日当たり0.1μg～10mg、好ましくは1μg～1mgであり、この量を1日1回または2～4回に分けて投与することができる。

【0017】

【実施例】次に実施例を示し、本発明をさらに具体的に説明する。なお、本発明はこれにより限定されるものではない。

【0018】効能試験例

本発明に製剤の光線過敏性疾患に対する効能を明らかに

するために下記の試験を実施した。

【0019】本発明に従う、アスコマイシン、FK506、サイクロスポリンAおよび、比較例としてのラパマイシン、オーラノフィン、インドメタシン、デキサメサゾン、を、常法によりエタノールに溶解し、皮膚外用溶液を調製した。

【0020】光線過敏性疾患に対する薬剤の治療効果の測定法としては、持続型光線過敏症モデルを用いる試験法（Ichikawa, H. ら, “Adjuvant-induced persistent photosensitivity models in guinea pigs”, J. Dermatol. Sci., 9, 1-11, 1995）に従った。

【0021】まず、免疫処置は、マイコバクテリウム・ブチリカム（Mycobacterium butyricum）の乾燥菌体を5mg/mlの濃度で、フロイントの不完全アジュバントに懸濁し、生理食塩液とともに乳化後、体重380gから450gのモルモットの頸部に皮内注射して行った。次に、接触光アレルギー起因物質としてベンゾカインの5%エタノール溶液を0.1ml塗布した後、長波長紫外線を10ジュール/cm²のエネルギー量にて照射した。ベンゾカインの塗布、紫外線の照射は5日間連続し、さらに免疫誘導処置の14日および15日後にも行った。

【0022】免疫誘導処置の初日から24日後に毛刈、剃毛した背部皮膚に上記各エタノール溶液を塗布し、塗布30分後に10ジュール/cm²の長波長紫外線を照射することによって光線過敏反応の誘発を行った。薬剤の光線過敏反応に対する抑制効果は、薬剤を塗布しないで紫外線を照射した部位を陽性対照として抑制率を算出することによって判定した。

【0023】皮膚反応の判定は、分光式色差計で皮膚反応の強さを計測し、皮膚反応に対する被検物質の抑制効果を検討することにより行った。被検物質を塗布せずに長波長紫外線を照射した陽性対照部位の皮膚反応の強さの平均値（C）から、被検物質を塗布した部位の皮膚反応の強さの平均値（E）を減じ、陽性対照部位の皮膚反応の強さの平均値（C）で除して100を乗じた値を抑制率（%）とした。

【0024】

$$[(C-E)/C] \times 100 = \text{抑制率 (\%)}$$

結果を下記表Iにまとめる。

【0025】

【表1】

表 I

試験例番号	被検物質	適用量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	24時間後の 反応強度(E)	抑制率(%)
1	アスコマイシン	1	0.3	90.6
2	"	10	0.2	93.8
3	FK506	1	0.3	90.6
4	"	10	0.2	93.8
5	サイクロスポリンA	10	1.6	50.0
6	"	100	1.0	31.3
7	ラパマイシン	10	2.6	18.8
8	"	100	2.7	15.6
9	オーラノフィン	10	3.0	6.3
10	"	100	3.0	6.3
11	インドメタシン	100	3.2	0.0
12	デキサメタゾン	25	3.1	3.1
無処置 (陽性対照)		-	3.2(C)	

【0026】表中、試験例1～6に用いた製剤は本発明の製剤であり、同例7～12に用いた製剤は比較製剤である。

【0027】各例は、被検動物として1群5匹のモルモットを用いて実施し、試験結果は平均値である。

【0028】次に、本発明に従う製剤例を、下記に調製方法とともに示す。

【0029】

例2 (クリーム剤)

A. セタノール	4.0%
ワセリン	7.0
イソプロピルミリステート	8.0
スクワラン	12.0
ジメチルポリシロキサン	3.0
グリセリンモノステアレート	2.2
POE(20) ソルビタンモノステアレート	2.8
グリチルレチン酸ステアレート	0.02
エチルパラベン	0.1
ブチルパラベン	0.1
B. 水相	
アスコマイシン	0.1
1,3-ブチレングリコール	7.0
フェノキシエタノール	0.2

例1 (軟膏剤)

(1) アスコマイシン	0.1%
(2) プラスチベース 50W	99.9

流動パラフィン(95%)とポリエチレン(5%)より成る
 (2)に(1)を練合し、減圧脱気して軟膏を得た。

【0030】

アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム塩 4.0
精製水 残余

計 100.0%

アスコマイシンを1,3-ブチレングリコールに溶解し、フェノキシエタノールとアスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム塩を加えて70℃に保ったB相に、70℃に加熱溶解したA相を攪拌しながら加え、ホモミキサー処

理を行い、乳化粒子を細かくした後に、攪拌しながら急冷し、クリームを得た。

【0031】

例3 (ローション)

A. FK506	0.5%
エタノール	7.0
ポリオキシエチレン(20)オレイルエーテル	0.5
メチルパラベン	0.05
B. グリセリン	4.0
1,3-ブチレングリコール	4.0
クエン酸	0.01
クエン酸ソーダ	0.1
精製水	残余

計 100.0%

エタノールに溶かしたA相を、精製水に溶かしたB相に加えて可溶化し、濾過してローションを得た。

【0032】

ンAを加えた後に、篩い通した酸化亜鉛とデンプンを練合し、残余の白色ワセリンを加えて十分練り合わせ、全質均等として製造した。

【0033】

例4 (パスタ剤)

サイクロスポリンA	2.0%
酸化亜鉛	30.0
デンプン	30.0
白色ワセリン	38.0

白色ワセリンの一部を水浴上で溶かし、計 100.0% サイクロスポリ

【発明の効果】本発明によれば、副作用を殆ど示さない新規な光線過敏症の処置に適する、殊に外皮用の製剤が提供される。これらの製剤は光線過敏症の予防および治療に著効を示すので、医薬および医薬部外品の分野で利用できる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶

識別記号

F I

// C 0 7 H 7/06

A 6 1 K 37/02